LA THÉRAPEUTIQUE DU CANCER

PAR

Le Dr Joseph THOMAS

EXTRAIT DU *Bulletin général de Thérapeutique*
(No du 8 Juillet 1910)

PARIS
OCTAVE DOIN & FILS, ÉDITEURS
8, PLACE DE L'ODÉON, 8

1910

LA THÉRAPEUTIQUE DU CANCER

PAR

Le D[r] Joseph THOMAS

Extrait du *Bulletin général de Thérapeutique*
(N° du 8 Juillet 1910)

PARIS
OCTAVE DOIN & FILS, ÉDITEURS
8, place de l'Odéon, 8

—

1910

LA
THÉRAPEUTIQUE DU CANCER

PAR

Le Dr Joseph THOMAS

La faveur avec laquelle le monde médical et le public ont accueilli les communications faites, dans ces derniers temps, sur le traitement du cancer par les agents physiques, indique, indépendamment de l'attrait exercé par le côté mystérieux du problème, une tendance naturelle de l'esprit humain à se contenter de triomphes faciles. Elle ne constitue, en fait, qu'un aveu déguisé d'impuissance.

La thérapeutique actuelle du cancer comprend deux groupes : les traitements locaux et les traitements généraux. Une classification rationnelle des premiers est impossible et il faudrait citer, pour qu'elle fût complète, tous les médicaments les uns après les autres : les agents modificateurs, les caustiques, l'opothérapie, les méthodes physiques, avec l'exérèse, la photothérapie, la radio et la radiumthérapie, l'air chaud, la fulguration, pour ne citer que les principaux. Ces traitements locaux ne datent pas d'hier. C'est ainsi que, dès 1594, Fuchs connaissait les propriétés caustiques de l'arsenic; Girouard, en 1854, utilisait le chlorure de zinc; en 1866, Barclay vantait l'acide citrique, et Bennett, l'acide nitrique ; Routh, en 1878, pratiquait, autour des néoplasmes, les injections interstitielles de brôme.

Mon intention n'est point de faire ici la critique de ces derniers modes de traitement. Toutefois, par le seul fait que ce sont des traitements locaux du cancer, on doit les considérer comme des traitements palliatifs, de choix, si l'on veut, mais simplement palliatifs. Dans certains cas, la guérison paraît réelle, mais nous ne pouvons, jusqu'ici, assurer qu'elle sera durable. S'adressant à un effet, ils n'ont pu arriver à supprimer une cause.

Il faut reconnaître, en outre, qu'ils ne possèdent nullement une incontestable supériorité sur les anciens caustiques tels que l'arsenic, par exemple, avec lequel leur mode d'action offre beaucoup d'analogie. On connaît les énormes exsudations se produisant après les cautérisations arsenicales aussi bien qu'après la fulguration. Leredde avait signalé le même phénomène dans les cas de cancers traités par les rayons X et j'ai pu le constater également à la suite de sérothérapies diverses. L'action locale, bien qu'étant différente comme effet, est toujours destructive et excitatrice du tissu nouveau.

Les traitements généraux du cancer. — Un certain nombre de ceux-ci reposent sur des idées théoriques concernant la chimie de la cellule cancéreuse. Le fait, par exemple, que la trypsine possède, au plus haut point, le pouvoir de détruire, en les digérant, les cellules épithéliales a amené Mackensie à faire agir le même ferment sur les cellules cancéreuses épithéliales.

C'est ainsi que Jaboulay, ayant constaté la présence de l'acide β-oxybutyrique dans l'urine d'individus atteints de cancer de l'estomac, utilise systématiquement la quinine, qui est à la fois, dit-il, un poison pour le parasite et un destructeur d'acides.

Odier conseille d'examiner attentivement la teneur en

ferment glycolytique du sang de tout cancéreux : sa diminution ou mieux sa suppression indiquant que le terrain arthritique est devenu apte au développement du néoplasme, il y aurait, dans ce cas, avantage à pratiquer des injections préventives de ferment glycolytique, pour rétablir l'équilibre normal du sang.

D'autres auteurs (Hofbauer, Weil, Braun, etc.) admettent qu'il existe une relation manifeste entre la croissance rapide du tissu cancéreux et sa richesse en lécithine. Le but de toute thérapeutique du cancer serait, par conséquent, de restreindre l'activité de la lécithine, au moyen de substances possédant la propriété d'inhiber les ferments intracellulaires. La méthode d'Hofbauer comprend des injections alternatives des substances suivantes : atoxyl, lactate de quinine, sérum de bovins, cholestérine, liquide d'hydrocèle, ce dernier contenant en suspension du charbon animal !

Les procédés d'immunisation. — Les méthodes employées pour conférer l'immunité dans les maladies infectieuses peuvent être ramenées, en fin de compte, à 3 groupes principaux :

1° Inoculation de cultures microbiennes virulentes ou atténuées ;

2° Inoculation de produits solubles élaborés par les microbes ;

3° Inoculation du sérum d'un animal déjà immunisé.

A. — Les vaccins.

Nous savons qu'en dehors de très rares exceptions, la plupart des maladies infectieuses ne récidivent pas et qu'une première atteinte rend l'individu réfractaire. Sommes-nous en droit d'appliquer ces données à l'étude du cancer et

l'essai d'une thérapeutique par la vaccination ou la sérothérapie est-il légitime?

Quelle que soit la cause efficiente que l'on admette, réveil de germes embryonnaires, déviation de l'évolution cellulaire ou parasite, il est certain que l'anarchie cellulaire est le propre du cancer. Si celui-ci est de nature parasitaire, le parasite est, à n'en pas douter, intra-cellulaire; et, s'il n'est pas de nature parasitaire, c'est la cellule elle-même qui devient le parasite.

Expérimentalement, en greffant à des souris du cancer très virulent, on voit apparaître, chez ces animaux, dans la proportion de 95 pour 100, et au bout de 10 à 12 jours, des tumeurs présentant parfois des dimensions considérables. Si l'on fait chez ces sujets une deuxième greffe de cancer plus virulent encore que le premier, on constate qu'il n'y a, au point de la deuxième greffe, que peu ou pas de trace de néoplasie. Il faut noter que les animaux témoins se comportent comme les premiers, c'est-à dire présentent des tumeurs volumineuses.

Tout se passe donc comme si le développement du cancer, au début, était accompagné de la formation de substances immunisantes ou d'antitoxines s'opposant au développement d'un nouveau cancer.

Cliniquement, le nombre des cas où, chez un même individu, on constate l'existence de cancers histologiquement différents, dérivant chacun du tissu propre de l'organe dans lequel il s'est développé, et chaque cancer donnant lieu à des métastases propres, est assez restreint, bien qu'on en connaisse des exemples indiscutables. De même, chez l'homme, la tumeur primitive est généralement unique ; les métastases ne se produisent qu'ultérieurement et se mettent à proliférer, dès que la tumeur primitive est enlevée. Enfin, on a

pu citer des cas indéniables de guérison spontanée de cancer; évidemment, ce fait constitue l'extrême rareté; mais il suffit qu'il ait été observé, pour qu'on soit en droit de se demander en vertu de quel mécanisme il a pu se produire. Il est possible, dit Wells, que la tumeur primitive renferme ou forme des substances nécessaires au développement des tumeurs secondaires, substances qui paralyseraient les tissus sains et favoriseraient ainsi l'implantation secondaire des noyaux cancéreux. Mais il peut se faire également que le cancer contienne des substances immunisantes qui, au cours de l'intervention, pénètrent dans la circulation et réalisent une sorte d'immunisation temporaire. C'est ainsi qu'on a cité le cas d'une femme opérée d'un carcinome du sein et ayant présenté, treize mois plus tard, une récidive inopérable, avec pleurésie hémorragique bilatérale. Alors qu'on la croyait perdue, l'épanchement commença à se résorber, en même temps que fondaient les tumeurs métastatiques. Bref, la malade guérit. Il est vraisemblable que, dans ce cas, la guérison doit être attribuée à l'action des substances spécifiques contenues dans le liquide résorbé.

Ainsi donc, l'expérience et la clinique marchent de pair pour nous apprendre qu'une immunisation est possible, dans certains cas à déterminer, et qu'on n'a pas le droit de rejeter systématiquement toute tentative entreprise dans le but de conférer une immunité aux cancéreux.

La vaccination, soit par les cultures microbiennes virulentes ou atténuées, soit par les produits solubles élaborés par les microbes, semble irréalisable, puisque nous ne connaissons pas l'agent pathogénique du cancer. A supposer que celui-ci soit la cellule cancéreuse, une première difficulté sera de trouver un milieu de culture approprié, et même, cette première difficulté vaincue, une autre surgit,

à savoir que ce n'est pas chez l'individu déjà atteint de cancer confirmé, mais chez celui en imminence de cancer, pourrait-on dire, que nous devons tenter l'immunisation. Il est évident que, dans le premier cas, nous arrivons trop tard. Il est inutile de vacciner un varioleux ou de traiter par la méthode pastorienne un cas de rage déclaré. Qu'est-ce qui nous prouve qu'il n'en est pas de même ici? Il s'agit donc de rendre l'organisme réfractaire au cancer, avant que celui-ci ne soit apparu. A quel individu oserons-nous jamais injecter, dans le but de l'immuniser, une culture de cancer, pour si atténuée qu'elle soit?

On connaît cependant, sans pouvoir l'expliquer, l'heureuse influence exercée par certaines maladies infectieuses sur la marche des néoplasmes. Un érysipèle accidentel a pu, parfois, enrayer l'évolution du cancer. On a signalé les mêmes effets à la suite de la variole. Les injections de toxines de Coley et Roberts (streptocoque associé au bacillus prodigiosus) ont paru avoir une action manifeste sur les sarcomes, mais sont restées sans effet sur les carcinomes et les épithéliomes. Il y a là des faits indéniables, indiquant que des toxines non spécifiques peuvent, pour un temps plus ou moins long, arrêter l'évolution de la néoplasie.

B. — Les sérums.

Les divers sérums antinéoplasiques, tels que ceux de Richet et Héricourt, Wlaëff, Doyen, pour ne citer que les principaux, ont amené, dans certains cas, sinon une guérison complète, tout au moins une amélioration de l'état général et une rétrocession ainsi qu'une mobilisation du néoplasme, telles qu'une opération a pu être pratiquée ultérieurement. Richet et Héricourt broient une tumeur aussi finement que possible. Le liquide résultant du broie-

ment, de coloration rougeâtre, renfermant dans son intérieur « des cellules désorganisées, des globules sanguins et des micro-organismes » est injecté, en une fois, à un âne. L'animal est saigné et son sérum est injecté à des cancéreux. C'est donc une méthode purement empirique. Par contre, les sérums de Wlaëff et de Doyen avaient la prétention d'être des sérums spécifiques, puisqu'ils provenaient d'animaux qu'on avait tenté d'immuniser par des cultures de soi-disant parasites (blastomycètes ou micrococcus). Or, le rôle étiologique des uns et des autres est loin d'être démontré. On ne trouve pas de blastomycètes dans les cancers non ulcérés et les inoculations du parasite de Wlaëff n'amènent jamais la production d'une tumeur épithéliale, au sens histologique du mot. Quant aux toxines de Doyen, modifiées par l'acide cacodylique, l'acide méthylarsénique, le chlorhydrate de quinine, il faut voir, dans les résultats obtenus, l'influence directe des substances déjà employées dans le traitement du cancer.

L'action des sérums peut s'expliquer par la formation d'antitoxines générales à côté d'antitoxines spécifiques. On connaît les améliorations survenues par l'emploi du sérum antidiphtérique dans des cas de pneumonies, de grippes graves, de fièvres typhoïdes, de l'hémophilie, de certaines affections oculaires, etc. On a voulu également l'expliquer par le fait suivant. En injectant à un individu normal un sérum d'origine quelconque, on détermine aussitôt la dissolution d'un certain nombre d'hématies et de leucocytes ; la dissolution des hématies amène comme conséquence la mise en liberté d'une certaine quantité d'hémoglobine et de fer. Ces substances s'accumulent dans le foie et dans la rate, stimulent le fonctionnement de ces organes, dont l'action antitoxique est bien connue. D'où il suit que toute substance,

jouissant de la propriété d'activer la fonction antitoxique des organes hémato-poiétiques, devrait, par cela même, produire une diminution du volume du néoplasme. Or, il n'en est rien.

Charrin pensait que « tous les sérums, sérums de vaccinés ou de sujets sains, ont les mêmes propriétés que les solutions salines; tous contiennent les mêmes principes minéraux. Il est donc possible que les améliorations signalées dans les affections les plus disparates soient attribuables à ce que ces composés influencent, non pas ces affections qui varient, mais l'organisme qui se retrouve partout. » C'est ainsi que l'eau de mer aurait donné quelques bons résultats à Robert-Simon, dans un cas de cancer de l'utérus et un cas de cancer du sein. Etant donné la ressemblance qui existe entre les effets des sérums et ceux des ferments métalliques, le professeur Albert Robin a eu l'idée d'appliquer ces derniers à la thérapeutique du cancer et les résultats obtenus ont été médiocres. Le Toux a utilisé un sérum organique quelconque, en variant au bout d'un certain temps, lorsque l'action de l'un d'eux commençait à s'épuiser.

On obtient donc, avec les sérums organiques ou non, quels que soient leur provenance et leur mode d'administration, des modifications importantes, tant au point de vue de l'état local que général; puis, au bout d'un temps variable, l'action phagocytaire paraît s'épuiser et le mal, enrayé un moment, reprend sa marche fatale. Fabre-Domergue admet que toute tumeur contient, en proportions variables, une masse leucocytaire dont le volume peut osciller dans de larges limites sans que, pour cela, le tissu néoplasique subisse des fluctuations parallèles. C'est sur cet élément migrateur que toute injection modificatrice exercerait son action chimiotaxique (?) : dans certains cas

nême, cette chimiotaxie pourrait être assez considérable pour amener une diminution temporaire du volume total de a tumeur. Il est indiscutable que les tumeurs renferment, en outre des éléments néoplasiques, un amas leucocytaire, parfois très important. Mais il faut remarquer qu'une njection de sérum, à supposer que celui-ci soit doué d'un pouvoir anti-néoplasique réel, doit amener, non une diminution, mais une augmentation sensible du nombre des eucocytes.

La tumeur diminue-t-elle temporairement, la conclusion qui s'impose est que le coup de fouet donné à l'activité phagocytaire, sous l'influence de l'injection, a été, soit d'intensité trop faible, soit de durée trop courte. D'ailleurs, 'afflux leucocytaire, en lui-même, ne signifie rien; ce qui mporte, avant tout, est le pouvoir leucocytaire.

Une autre objection contre la sérothérapie anti-cancéreuse est tirée du nombre très élevé de variétés histologiques de ancer, d'où suit la nécessité d'avoir un sérum correspondant à chaque variété. Cette objection est plus apparente que réelle. Calmette a démontré, en effet, que le sérum des nimaux immunisés par inoculations progressives de petites quantités de venins, était antitoxique et thérapeutique, non eulement contre le venin qui avait servi à immuniser 'animal, mais encore contre le venin d'autres espèces. De nême, nous savons qu'un animal, auquel on a greffé une umeur bénigne, est immunisé contre une forme plus virulente et que cette immunité est d'autant plus forte que la greffe préparatoire a été faite avec une tumeur plus virulente. Or, cette immunité n'est pas spécifique, c'est-à-dire ue la forme histologique de la greffe préparatoire est ndifférente. L'animal auquel on a fait, une première fois, ne greffe de carcinome, sera immunisé contre les greffes

ultérieures de sarcome et vice versa. L'objection tombe d'elle-même.

Peut-être l'échec de la sérothérapie anti-cancéreuse tient-elle à une immunisation trop faible ou trop brève de l'animal. Pour obtenir son sérum anti-venimeux, Calmette admet qu'un délai de seize mois est nécessaire. Peu d'expérimentateurs ont prolongé aussi longtemps l'immunisation des différents animaux contre le cancer ; et cependant, il faut se souvenir que les venins sont des poisons d'origine épithéliale : peut-être même, un délai de seize mois est-il encore insuffisant.

En résumé, nous sommes forcés d'avouer que la thérapeutique du cancer n'a pas avancé d'un pas, malgré les divers traitements proposés dans ces derniers temps. Ceux-ci ne constituent pas, à vrai dire, des méthodes nouvelles et aucun d'eux n'a pu faire reculer la limite d'opérabilité du cancer. L'exérèse, large et précoce, reste donc, à l'heure actuelle, le traitement de choix. Cependant, les récentes recherches concernant les conditions de transplantations successives des tumeurs, les modifications de structure survenant à la suite de transplantations répétées, l'immunité cancéreuse, la vaccination et la sérothérapie expérimentales nous ouvrent une voie nouvelle qui sera vraisemblablement féconde en résultats. Les échecs répétés auxquels nous avons abouti jusqu'ici ne doivent pas être attribués à la maladie cancéreuse, qui, quoi qu'on ait dit, ne constitue pas une entité à part dans la pathologie, mais à nous-mêmes, qui n'avons pas su voir, ou qui, ayant vu, n'avons pas su comprendre.

Imp. Levé, 17, rue Cassette, Paris